

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-41071

(43) 公開日 平成6年(1994)2月15日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 209/14		9283-4C		
401/06	2 0 9	8829-4C		
401/12	2 0 9	8829-4C		
401/14	2 0 7	8829-4C		
403/12	2 0 9	8829-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全9頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平3-226921	(71) 出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22) 出願日	平成3年(1991)9月6日	(72) 発明者	池本 知之 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
		(72) 発明者	堀口 亜生代 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
		(72) 発明者	川島 豊 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 北川 富造
			最終頁に続く

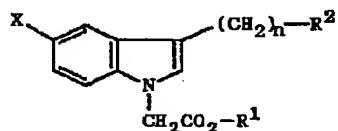
(54) 【発明の名称】 インドール酢酸エステル誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

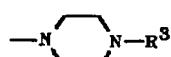
その他を示す。】。

【目的】 5-HT1A受容体を刺激することにより抗不安作用または降圧作用を示す化合物を提供する。

【構成】 式、



で表されるインドール酢酸エステル誘導体およびその薬学的に妥当な酸付加塩【ただし、式中、R¹は炭素数1～8のアルキル基を示し、Xは水素原子または炭素数1～3のアルコキシ基を示し、nは2～4の整数を示し、R²は式



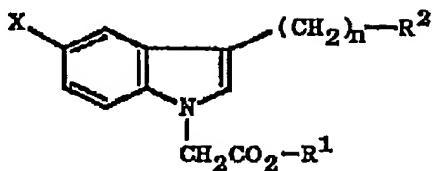
(式中、R³は水素原子、(置換)フェニル基、(置換)2-ピリジル基、(ハロ置換)2-ピリミジル基(ハロ置換)ベンゾイル基等を示す。)で表される基、

1

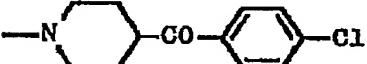
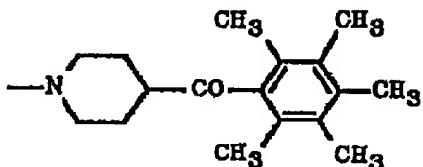
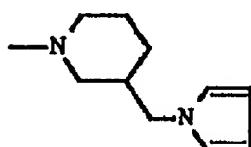
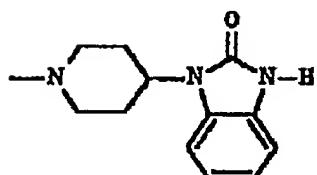
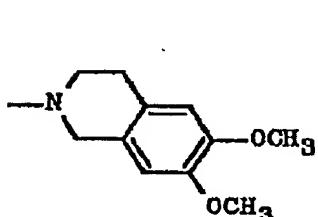
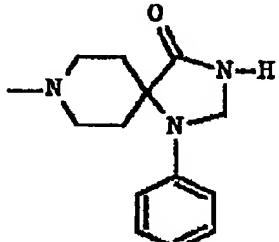
【特許請求の範囲】

【請求項1】式

【化1】



*



または基

【化3】



を示す。ただし、化3中、R³は水素原子、「ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数2～4のアルカノイル基、ベンゾイル基、1-ビペリジル基、トリフルオロメチル基および二トロ基」から選ばれる基の1～2個で置換されていてもよいフェニル基、「ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基およびトリフルオロメチル基」から選ばれる基の1～2個で置換されていてもよい2-ビペリジル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい2-ビリミジル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾイル基、二トロ基で置換されていてもよい2-ビリミジル基または炭素数2～6のアルコキカルボニル基を示す。）。

【発明の詳細な説明】

40

50

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、セロトニン(5HT)
1A受容体を刺激することにより抗不安作用または降圧
作用を有する1-インドール酢酸誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】セロトニン(5HT)は脳における主要
な神経伝達物質であり、5HT1A、5HT2、5HT
3などのセロトニン受容体が知られ、それらに拮抗ある
いはそれらを刺激する薬物が研究されている。このうち、
5HT1A受容体を刺激する化合物は抗不安薬、降
圧薬としての可能性が期待されている。現在、抗不安薬
はベンゾジアゼピン系薬剤が主流であるが、過度の鎮
静、記憶障害、多幸感、精神依存性などの副作用が社会
問題となっている。その過程において、前記の副作用が
ない5HT1A受容体を刺激することにより作用を発現
する抗不安薬が注目を浴びてきた。5HT1Aを刺激す
る抗不安薬としてブスピロンが知られている。一方、セ
ロトニン系降圧薬は従来の薬剤の副作用である起立性低
血圧が出ない可能性が有るなどの特徴があり、ウラビジ

3

ル、フレシノキサン、インドレネートが知られている。これらの背景の下に5HT1A受容体に親和性を示す化合物の研究が進められている。

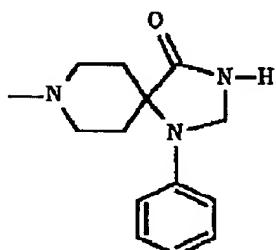
【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、5HT1A受容体を刺激することにより抗不安作用または降圧作用を示す化合物を提供することにある。

【0004】

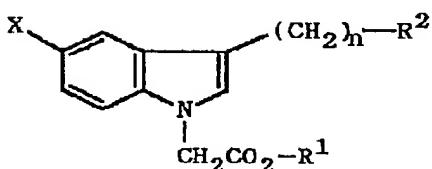
【課題を解決するための手段】本発明者らは前記課題を達成するために鋭意研究を進めた結果、ある種の1-インドール酢酸誘導体が5HT1A受容体を選択的に刺激することを見いだし、本発明を完成した。すなわち、本発明は式

【0005】



10

*【化4】

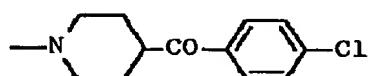
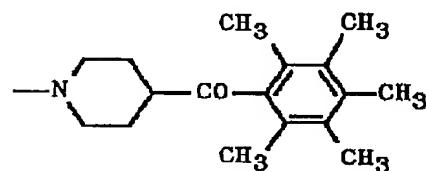
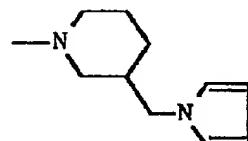
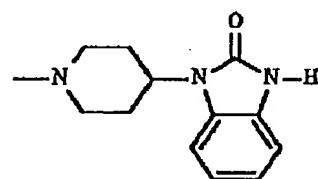
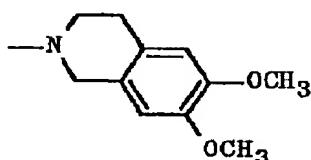


4

【0006】で表されるインドール酢酸エステル誘導体およびその薬学的に妥当な酸付加塩（ただし、化4中、R¹は炭素数1～8のアルキル基を示し、Xは水素原子または炭素数1～3のアルコキシ基を示し、nは2～4の整数を示し、R²は下記の基のいずれかを示すか、

【0007】

*【化5】



【0008】または基

【0009】

【化6】



40

【0010】を示す。ただし、化6中、R³は水素原子、「ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数2～4のアルカノイル基、ベンゾイル基、1-ビペリジル基、トリフルオロメチル基およびニトロ基」から選ばれる基の1～2個で置換されていてもよいフェニル基、「ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基およびトリフルオロメチル基」から選ばれる基の1～2個

50

で置換されていてもよい2-ピリジル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい2-ピリミジル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾイル基、ニトロ基で置換されていてもよい2-ピリミジル基または炭素数2～6のアルコキシカルボニル基を示す。）

【0011】本発明においてアルキル基とは、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基、ヘキシル基などの直鎖または枝別れしたアルキル基をいう。アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基などの直鎖または枝別れしたアルコキシ基をいう。アルカノイル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基などの直鎖または枝別れしたアルカノイル基をいう。アルコキシカルボニル基とは、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基などの直

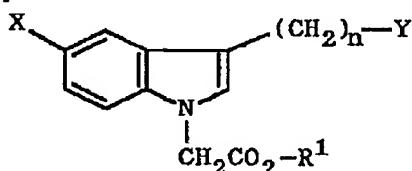
鎖または枝別れしたアルキル基を有するアルコキシカルボニル基をいう。また、R³で定義されるフェニル基および2-ビリジル基の置換基が2個である場合、当該置換基は同一であっても異なっていてもよい。

【0012】酸付加塩とは、無機酸または有機酸が付加した塩を示す。この場合使用する無機酸または有機酸には特に制限はないが、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、アスコルビン酸、サリチル酸、乳酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸が挙げられる。

【0013】本発明の化合物は、たとえば下記方法に従って製造される。すなわち、式

【0014】

【化7】



【0015】(化7中、Yはハロゲン原子またはメタンスルホニルオキシ基であり、R¹、Xおよびnは前記と同意義である。)で表されるインドール誘導体とH-R¹ (式中、R¹は前記と同意義である。)で表される化合物を反応させることにより得ることができる。

【0016】反応は、ニトリル系溶媒 (たとえばアセトニトリルなど)、ハロゲン系溶媒 (たとえばジクロロメタン、クロロホルムなど)など中、塩基 (たとえば炭酸カリウム、トリエチルアミンなど)存在下、0~100℃で攪拌することにより行われる。反応時間は、10分間~48時間である。

【0017】また、R³が水素原子である本発明化合物は、R³が炭素数2~6のアルコキシカルボニル基である本発明化合物をアルコール系溶媒 (たとえばメタノール、エタノールなど)中、酸 (たとえば塩酸、トリフルオロ酢酸など)と0~100℃で1分間~1時間反応することにより得ることができる。

【0018】さらに、ここで得られたR³が水素原子である本発明化合物をハロゲン系溶媒 (たとえばジクロロメタン、クロロホルムなど)、ベンゼン系溶媒 (たとえばベンゼン、トルエンなど)など中、塩基 (たとえば炭酸カリウム、トリエチルアミンなど)存在下、またはビリジン系溶媒 (たとえばビリジンなど)中で、式X'-R¹ (式中、R¹はR³で示されるハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾイル基であり、X'は任意のハロゲン原子である。)で表される化合物と反応させることにより、R³がハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾイル基である本発明化合物を得ることができる。本反応における反応温度は-10℃~室温であり、反応時

間は10分間~10時間である。また、化4の本発明化合物におけるR¹は、通常のエステル交換反応によって任意の炭素数のものに変換が可能である。

【0019】なお、出発物質である化7の化合物は公知であるか、または文献記載の方法に準じて製造することができる [たとえばJ. Org. Chem., 第50巻第8号、第1239頁 (1985年)]。

【0020】

【発明の効果】本発明化合物は、5HT1A受容体を選択的に刺激する。従って、本発明化合物は依存性などの副作用がない抗不安薬、および起立性低血圧症状を示さない降圧薬として有用である。

【0021】

試験例 [5HT1Aおよびα1受容体結合実験方法]

5HT1A受容体結合反応はPeroutka [J. Neurochem., 第47巻、第529頁 (1986年)]の方法に準じて行った。ラットを断頭し脳を摘出した後、30倍量の50mMトリス-塩酸 (pH 7.4)でホモジナイズした。これを1000×gで5分間遠心し、上清をさらに48000×gで10分間遠心し、沈渣を得た。沈渣を50mMトリス-塩酸 (pH 7.4)に懸濁させ、再度48000×gで10分間遠心した。この沈渣を0.6mg/mlプロテインとなるように、0.1%アスコルビン酸と10μMバージリンを含む50mMトリス-塩酸 (pH 7.4)に懸濁させ、5HT1A受容体標品とした。

【0022】受容体標品1.0mlに1.0nM [³H]-8-ヒドロキシ-2-ジプロピルアミノテトラリンおよび種々濃度の検体を添加し、37℃で10分間反応させた。反応終了後、ガラスフィルター (Whatman社 GF/B)で急速濾過し、フィルターは3mlの50mMトリス-塩酸 (pH 7.4)で3回洗浄した。フィルター上の放射活性は、液体シンチレーションカウンターにより測定した。検体を添加しないときの放射活性から、10μMのセロトニン存在下に得られる放射活性を差し引き、これをコントロールの特異的結合とした。検体添加時に得られる特異的結合の放射活性からコントロールに対する割合を求め、検体濃度に対してプロットした。コンピューターによるカーブフィッティングから各検体の50%阻害濃度 (IC₅₀)を計算した。

【0023】α1受容体結合反応はGreengrass and Bremner [Eur. J. Pharmacol., 第55巻、第323頁 (1979年)]の方法に準じて行った。ラットを断頭し脳を摘出した後、30倍量の50mMトリス-塩酸 (pH 7.4)でホモジナイズした。これを1000×gで5分間遠心し、上清をさらに48000×gで10分間遠心し、沈渣を得た。沈渣を50mMトリス-塩酸 (pH 7.4)に懸濁させ、再度48000×gで10分間遠心した。この沈渣を1.0mg/mlプロテインとなるように、50mM

トリス-塩酸 (pH 7.4) に懸濁させ、 α 1受容体標品とした。

【0024】受容体標品 1.0 ml に 0.6 nM [³H] ブラゾシンおよび種々濃度の検体を添加し、25°Cで30分間反応させた。反応終了後ガラスフィルター (Whatman社 GF/B) で急速濾過し、フィルターは 3 ml の 50 mM トリス-塩酸 (pH 7.4) で3回洗浄した。フィルター上の放射活性は液体シンチレーションカウンターにより測定した。検体を添加しな*

*いときの放射活性から、10 μ M のブラゾシン存在下に得られる放射活性を差し引き、これをコントロールの特異的結合とした。検体添加時に得られる放射活性からコントロールに対する割合を求め、検体濃度に対してプロットした。コンピューターによるカーブフィッティングから各検体の 50% 阻害濃度 (IC₅₀) を計算した。結果を表1に示した。

【0025】

【表1】

検体	IC ₅₀ (nM)		5HT1A/ α 1
	5HT1A	α 1	
A	116	748	0.16
B	6.53	49.4	0.13
C	22.1	1630	0.013
ウラビジル	388	741	0.54
ブスピロン	501	1890	0.27

【0026】(注)

A ; エチル 3-[2-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ビリジル) ピペラジノ] エチル] インドール-1-アセテート 2 塩酸塩

B ; エチル 3-[2-[4-(2-メチル-6-ビリジル) ピペラジノ] エチル] インドール-1-アセート 塩酸塩

C ; n-ペンチル 3-[2-[4-(2,3ジメチルフェニル) ピペラジノ] エチル] インドール-1-アセテート 塩酸塩

【0027】

【実施例】以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。

【0028】実施例1

エチル 3-(2-プロモエチル) インドール-1-アセテート 2.00 g と 1-(2-イソプロビルフェニル) ピペラジン 1.32 g をアセトニトリル 60 ml に溶解し、炭酸カリウム 0.88 g を加え 17 時間加熱還流した。反応液を濾過後、濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトに付した (展開溶媒 : ヘキサン : 酢酸エチル = 5:1 ~ 2:1)。減圧下溶媒留去し、残渣をエタノール-エーテル混合液に溶解し 4 規定-塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、得られた粗生成物をイソプロピルアルコールより再結晶し エチル 3-[2-[4-(2-イソプロビルフェニル) ピペラジノ] エチル] インドール-1-アセテート 2.137 g を得た。

mp. 175 ~ 178°C

【0029】同様にして、下記の化合物を合成した。

エチル 3-[2-[4-(4-クロロフェニル) ピペラジノ] エチル] インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 111 ~ 112°C

エチル 3-[2-[4-(2-クロロフェニル) ピペラジノ] エチル] インドール-1-アセテート

mp. 99 ~ 102°C

エチル 3-[2-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジノ] エチル] インドール-1-アセート

mp. 76 ~ 78°C

【0030】エチル 3-[2-(4-オキソ-1-フエニル-1,3,8-トリアズピロ[4,5]デカン-8-イル) エチル] インドール-1-アセテート

mp. 138 ~ 146°C

エチル 3-[2-[4-(2,3,4,5,6-ヘプタメチルベンゾイル) ピペラジノ] エチル] インドール-1-アセテート

mp. 112 ~ 114°C

エチル 3-[2-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ビリジル) ピペラジノ] エチル] インドール-1-アセテート 2 塩酸塩

mp. 203°C

【0031】エチル 3-[2-[4-(2-ビリミジル) ピペラジノ] エチル] インドール-1-アセテート

mp. 105 ~ 106°C

エチル 3-[2-[4-(4-トリフルオロメチル-2-ビリジル) ピペラジノ] エチル] インドール-1-アセテート

mp. 127 ~ 129°C

エチル 3-[2-[4-(2-メトキシフェニル) ピペラジノ] エチル] インドール-1-アセテート

mp. 124 ~ 126°C

【0032】エチル 3-[2-[4-(4-クロロベンジル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート 塩酸塩
mp. 135~138℃
エチル 3-[2-[4-(6-トリフルオロメチル-2-ビルジル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート
mp. 98~99℃
エチル 3-[2-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)エチル]インドール-1-アセテート 塩酸塩
mp. 211~212℃
【0033】エチル 3-[2-[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート 塩酸塩
mp. 199~201℃
エチル 3-[2-[4-(3-クロロフェニル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート
mp. 87~89℃
エチル 3-[2-[4-(2-メチルフェニル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート 塩酸塩
mp. 139~142℃
【0034】エチル 3-[2-(4-フェニルビペラジノ)エチル]インドール-1-アセテート 塩酸塩
mp. 113~116℃
エチル 3-[2-[4-(4-フルオロフェニル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート 塩酸塩
mp. 170~173℃
エチル 3-[2-[4-(4-メトキシフェニル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート
mp. 87~89℃
【0035】エチル 3-[2-[4-(2-ケト-1-ベンズイミダゾリニル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート
mp. 96~99℃
エチル 3-[2-[4-(2,3-ジメチルフェニル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート 塩酸塩
mp. 224~226℃
エチル 3-[2-[4-(2,3-ジメチルフェニル)ビペラジノ]エチル]-5-メトキシインドール-1-アセテート
mp. 114~116℃
【0036】エチル 3-[2-[4-(2-クロロフェニル)ビペラジノ]エチル]-5-メトキシインドール-1-アセテート 塩酸塩
mp. 216~218℃
エチル 3-[2-[4-(4-クロロフェニル)ビペラジノ]エチル]-5-メトキシインドール-1-アセテート 塩酸塩
50

テート
mp. 83~85℃
エチル 3-[2-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ビペラジノ]エチル]-5-メトキシインドール-1-アセテート 2塩酸塩
mp. 99~102℃
【0037】エチル 3-[2-[4-(2-ビリミジル)ビペラジノ]エチル]-5-メトキシインドール-1-アセテート
mp. 66~68℃
エチル 3-[2-[4-(2-イソプロピルフェニル)ビペラジノ]エチル]-5-メトキシインドール-1-アセテート 塩酸塩
mp. 153~156℃
エチル 3-[2-[4-(2-ビリミジル)ビペラジノ]エチル]-5-メトキシインドール-1-アセテート 塩酸塩
mp. 158~161℃
エチル 3-[2-[4-(4-アセチルフェニル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート
mp. 97~100℃
【0038】実施例2
エチル 3-(2-プロモエチル)インドール-1-アセテート 154mgと1-(5-フルオロ-2-ビリミジニル)ビペラジン 100mgをアセトニトリル 15mlに溶解し、トリエチルアミン 0.077mlを加え、1.9時間加熱還流した。反応溶液を減圧下溶媒留去し、残渣に水を加え塩化メチレン抽出し、水および重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後濃縮して、シリカゲルカラムクロマトに付した(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。得られた粗生成物を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶してエチル 3-[2-[4-(5-フルオロ-2-ビリミジル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート 0.144gを得た。
mp. 88~90℃
【0039】同様にして、下記の化合物を製造した。
エチル 3-[2-[4-(3-フルオロフェニル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート 塩酸塩
40 mp. 108~111℃
エチル 3-[2-[4-(3-ニトロフェニル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート
mp. 148~151℃
エチル 3-[2-[4-(3-メチルフェニル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート 塩酸塩
mp. 92~95℃
【0040】エチル 3-[2-[4-(3-メトキシフェニル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート 2塩酸塩
50 mp. 175~177℃

11

エチル 3-[2-[4-(3-アセチルフェニル) ピベラジノ] エチル] インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 173~176℃

エチル 3-[2-[4-(3, 5-ジメトキシフェニル) ピベラジノ] エチル] インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 166~168℃

【0041】エチル 3-[2-[4-(3, 5-ジクロロフェニル) ピベラジノ] エチル] インドール-1-アセテート

mp. 91~93℃

エチル 3-[2-[4-(6-メトキシ-2-ピリジル) ピベラジノ] エチル] インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 141~144℃

エチル 3-[2-[4-(2, 5-ジメトキシフェニル) ピベラジノ] エチル] インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 191~193℃

【0042】エチル 3-[2-[4-(5-クロロ-2-ピリジル) ピベラジノ] エチル] インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 197~200℃

エチル 3-[2-[4-(2-クロロ-6-ピリジル) ピベラジノ] エチル] インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 189~192℃

エチル 3-[2-[4-(2-メチル-6-ピリジル) ピベラジノ] エチル] インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 158~161℃

【0043】エチル 3-[2-[4-(2-ニトロ-5-チオフェニル) ピベラジノ] エチル] インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 198~200℃

エチル 3-[2-[4-(2-ニトロフェニル) ピベラジノ] エチル] インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 94~97℃

エチル 3-[2-[4-(3-ベンゾイルフェニル) ピベラジノ] エチル] インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 85~88℃

【0044】エチル 3-[2-[4-[2-(1-ピベリジル) フェニル] ピベラジノ] エチル] インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 96~99℃

エチル 3-[2-[4-(2-メチル-3-ニトロフェニル) ピベラジノ] エチル] インドール-1-アセテート 塩酸塩

12

mp. 169~172℃

エチル 3-[2-[4-(2-エチル-6-ピリジル) ピベラジノ] エチル] インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 105~108℃

【0045】エチル 3-[4-[4-(2-ピリジル) ピベラジノ] プチル] インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 132~135℃

エチル 3-[4-[4-(4-アセチルフェニル) ピベラジノ] プチル] インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 166~168℃

エチル 3-[4-[4-(6-メトキシ-2-ピリジル) ピベラジノ] プチル] インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 116~119℃

【0046】エチル 3-[4-[4-(6-メチル-2-ピリジル) ピベラジノ] プチル] インドール-1-アセテート しゅう酸塩

mp. 91~94℃

エチル 3-[4-[4-(3-クロロ-2-ピリジル) ピベラジノ] プチル] インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 131~134℃

エチル 3-[4-[4-(4-クロロ-2-ピリジル) ピベラジノ] プチル] インドール-1-アセテート 2塩酸塩

mp. 123~126℃

【0047】エチル 3-[3-[4-(3-メチル-2-ピリジル) ピベラジノ] プロピル] インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 155~158℃

エチル 3-[3-[4-(4-アセチルフェニル) ピベラジノ] プロピル] インドール-1-アセテート 塩酸塩

mp. 201~203℃

【0048】実施例3

エチル 3-(2-プロモエチル) インドール-1-アセテート 16.60g と t-ブチル 1-ピベラジンカルボキシレート 10.00g をアセトニトリル 300mL に溶解し、炭酸カリウム 7.42g を加え、14時間加熱還流した。反応液を濾過し、濾液を減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトに付した（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=20:1）。減圧下溶媒留去し、得られた粗結晶をヘキサン-酢酸エチルで再結晶し、エチル 3-[2-[4-(4-t-ブトキシカルボニル) ピベラジノ] エチル] インドール-1-アセテート 塩酸塩 17.48g を得た。

50 mp. 78~80℃

【0049】実施例4

塩酸ガスを吹き込んだエタノール200ml中に、エチル3-[2-[4-(4-t-ブトキシカルボニル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート14.76gを加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去し、エチル3-(2-ビペラジノエチル)インドール-1-アセテート2塩酸塩13.92gを得た。

mp. 168~170℃

【0050】実施例5

実施例4で得たエチル3-(2-ビペラジノエチル)インドール-1-アセテート2塩酸塩2.00gとベンゾイルクロライド1.09gを、アセトニトリル250mlに溶解し、トリエチルアミンを12.34g加え、室温で7時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去し、残渣に水を加え、塩化メチレンで抽出し、水および重曹水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、遅過後濃縮して、シリカゲルカラムクロマトに付した(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=9:1)。得られた粗生成物をエタノール-エーテル混合液に溶解し、4規定-塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、析出物を濾過後、エタノール-エーテルより再結晶しエチル3-[2-(4-ベンゾイルビペラジノ)エチル]インドール-1-アセテート塩酸塩1.88gを得た。

mp. 199~202℃

【0051】同様にして、下記の化合物を製造した。

エチル3-[2-[4-(4-フルオロベンゾイル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート塩酸塩

mp. 168~171℃

エチル3-[2-[4-(4-クロロベンゾイル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート塩酸塩

mp. 212~214℃

【0052】実施例6

エチル3-[2-[4-(2,3-ジメチルフェニル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート塩酸塩1.00gを、イソプロピルアルコール21mlに溶解し、チタニウムイソプロピネート2.5mlを加え、12時間加熱還流した。減圧下溶媒留去し、塩化メチレン80ml、水3.0mlを加えた後、生成する沈殿物を濾過後、濾液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、シリカゲルカラムクロマトに付した(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=3:1)。得られ

た粗生成物を、エタノール-エーテル混合液に溶解し、4規定-塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、析出物を濾取してイソプロピルアルコールで再結晶してイソプロピル3-[2-[4-(2,3-ジメチルフェニル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート塩酸塩0.922gを得た。

mp. 241~243℃

【0053】同様にして下記の化合物を製造した。

メチル3-[2-[3-(1-ビロリルメチル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート

mp. 46~48℃

メチル3-[2-[4-(3-トリフルオロメチル-2-ビリジル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート塩酸塩

mp. 90~92℃

n-ブチル3-[2-[4-(2,3-ジメチルフェニル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート塩酸塩

mp. 175~178℃

【0054】イソプロピル3-[2-[4-(3-メトキシフェニル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート塩酸塩

mp. 184~186℃

n-ヘキシル3-[2-[4-(2,3-ジメチルフェニル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート塩酸塩

mp. 202~205℃

n-ベンチル3-[2-[4-(2,3-ジメチルフェニル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート塩酸塩

mp. 204~206℃

【0055】n-ベンチル3-[2-[4-(3-メトキシフェニル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート塩酸塩

mp. 136~139℃

n-ヘキシル3-[2-[4-(3-メトキシフェニル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート塩酸塩

mp. 140~143℃

メチル3-[2-[4-(2,3-ジメチルフェニル)ビペラジノ]エチル]インドール-1-アセテート塩酸塩

mp. 216~219℃

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 471/10	1 0 3	8829-4C		
// A 6 1 K 31/435	A B U	9360-4C		
	31/445	9360-4C		
	31/47	9360-4C		
	31/495	A A E	9360-4C	

(72)発明者 畑山 勝男
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内